

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver i kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 150 mikrogram indacaterol.

Den leverede dosis, der afgives fra mundstykket på Onbrez Breezhaler-inhalatoren, er indacaterolmaleat svarende til 120 mikrogram indacaterol.


Hjælpestoffer:

Hver kapsel indeholder 24,8 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver i kapsel

Klare, farveløse kapsler med et hvidt pulver påtrykt "IDL 150" i sort over over en sort bjælke og virksomhedens logo () påtrykt i sort under den sorte bjælke.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onbrez Breezhaler er indiceret til bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling af luftvejsobstruktion hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i én kapsel på 150 mikrogram en gang dagligt ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren. Dosis bør kun øges efter medicinsk vurdering.

Det er påvist, at inhalation af indholdet i én 300 mikrogram kapsel en gang daglig ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren giver en yderligere klinisk virkning, hvad angår åndenød, særligt hos patienter med svær KOL. Den maksimale dosis er 300 mikrogram en gang dagligt.

Onbrez Breezhaler bør tages på samme tidspunkt hver dag.

Hvis en dosis glemmes, skal næste dosis tages til sædvanlig tid næste dag.

Ældre patienter

Maksimal plasmakoncentration og samlet systemisk eksponering øges med alderen, men der kræves ikke dosisjustering hos ældre patienter.

Pædiatriske patienter

Brug af Onbrez Breezhaler til den pædiatriske population (under 18 år) er ikke relevant.

Nedsat leverfunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data for brug af Onbrez Breezhaler til patienter med stærkt nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Indgivelsesmåde

Kun til inhalation.

Onbrez Breezhaler-kapsler må kun tages ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren (se pkt. 6.6).

Onbrez Breezhaler-kapsler må ikke synkes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for lactose eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Onbrez Breezhaler må ikke anvendes til behandling af astma pga. manglende langtidsdata for anvendelse af Onbrez Breezhaler til behandling af astma.

Paradoks bronkospasme

Som ved anden inhalationsbehandling kan anvendelse af Onbrez Breezhaler medføre paradoks bronkospasme, hvilket kan være livstruende. Ved paradoks bronkospasme skal behandlingen straks seponeres og erstattes med alternativ behandling.

Forværring af sygdom

Onbrez Breezhaler er ikke indiceret til behandling af akutte tilfælde af bronkospasmer, dvs. som anfaldsbehandling. Ved forværring af KOL under behandling med Onbrez Breezhaler skal der foretages en reevaluering af patienten og behandlingsregimet for KOL. En forøgelse af den daglige dosis af Onbrez Breezhaler over den maksimale dosis på 300 mikrogram er ikke hensigtsmæssig.

Systemiske virkninger

Selvom der sædvanligvis ikke observeres klinisk relevante virkninger på det kardiovaskulære system efter anvendelse af Onbrez Breezhaler ved de anbefalede doser, skal indacaterol, som ved andre beta₂-adrenerge agonister, anvendes med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (koronar hjertesygdom, akut myokardieinfarkt, hjertearytmier, hypertension), hos patienter med konvulsive sygdomme eller tyrotoksikose og hos patienter, som er usædvanlig responsive over for beta₂-adrenerge agonister.

Kardiovaskulære virkninger

Ligesom andre beta₂-adrenerge agonister kan indacaterol medføre klinisk signifikante kardiovaskulære virkninger hos nogle patienter, hvilket ses ved øget pulsfrekvens, blodtryk og/eller andre symptomer. Hvis sådanne virkninger forekommer, kan det muligvis være nødvendigt at seponere behandlingen. Desuden er der rapporteret ekg-ændringer ved brug af beta-adrenerge agonister, såsom udfladning af T-bølgen og ST-segmentdepression, selvom den kliniske signifikans af disse observationer ikke kendes.

Der er ikke observeret klinisk relevante virkninger af QT_c-intervallet ved de anbefalede terapeutiske doser af Onbrez Breezhaler i kliniske studier (se pkt. 5.1).

Hypokaliæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokaliæmi hos visse patienter, hvilket potentielt kan medføre kardiovaskulære bivirkninger. Reduktionen af serumkalium er typisk midlertidig og kræver ikke supplerings. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potentielt forværes af hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5), hvilket kan øge tilbøjeligheden til hjertearytmier.

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmaglukose. Ved påbegyndelse af behandling med Onbrez Breezhaler skal plasmaglukose monitoreres tættere hos diabetespatienter.

Kliniske studier har vist, at klinisk betydningsfulde ændringer i blodglukose generelt var 1-2 % hyppigere med Onbrez Breezhaler end med placebo ved de anbefalede doser. Onbrez Breezhaler er ikke undersøgt hos patienter med ukontrolleret diabetes mellitus.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sympatomimetiske stoffer

Samtidig anvendelse af andre sympatomimetiske stoffer (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan potentielt forværes bivirkninger ved Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler må ikke anvendes sammen med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller lægemidler, der indeholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Hypokaliæmisk behandling

Samtidig hypokaliæmisk behandling med methylxanthin-derivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentielt muligheden for hypokaliæmisk virkning af beta₂-adrenerge agonister, og skal derfor anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Beta-adrenerge blokkere

Beta-adrenerge blokkere kan svække eller modvirke virkningen af beta₂-adrenerge agonister. Indacaterol bør derfor ikke gives sammen med beta-adrenerge blokkere (herunder øjendråber), medmindre der er tvingende årsager hertil. Hvor det er påkrævet, skal kardioselektive beta-adrenerge blokkere foretrækkes, selvom de skal anvendes med forsigtighed.

Metaboliske og transporterbaserede interaktioner

CYP3A4 og P-glycoprotein (P-gp) er centrale komponenter i udskillelsen af indacaterol. Hæmning af disse systemer øger den systemiske påvirkning af indacaterol med op til det dobbelte.

Størrelsesordenen på eksponeringsforhøjelserne, som skyldes interaktioner, giver ikke grund til bekymringer vedrørende sikkerheden, taget i betragtning, at der er erfaringer med sikkerhed fra kliniske forsøg på op til ét år med Onbrez Breezhaler i doser på op til det dobbelte af den maksimale anbefalede terapeutiske dosis.

Det er ikke påvist, at indacaterol interagerer ved samtidig medicinering. *In vitro*-undersøgelser har indikeret, at indacaterol har en ubetydeligt mulighed til at forårsage metaboliske interaktioner med lægemidler ved de systemiske eksponeringsniveauer opnået i klinisk praksis.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af indacaterol til gravide er ikke tilgængelige. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på reproduktionstoksiciteten ved klinisk relevante eksponeringer (se pkt. 5.3). Indacaterol kan, som andre beta₂-adrenerge agonister, hæmme veer ved fødslen pga. en afslappende virkning på den glatte muskulatur i uterus. Onbrez Breezhaler må kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici.

Amning

Det vides ikke, om indacaterol/metabolitter udskilles i human modermælk. Tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyreforsøg har påvist udskillelse af indacaterol/metabolitter i modermælk (se pkt. 5.3). Risiko for skadelige virkninger hos ammede børn kan ikke udelukkes. Der skal træffes en beslutning om enten at stoppe amning eller seponere/undgå behandling med Onbrez Breezhaler, på baggrund af en vurdering af fordelene for barnet ved amning og fordelene ved behandlingen for kvinden.

Fertilitet

Der er observeret en nedsat graviditetsrate i rotter. Det anses alligevel for usandsynligt, at indacaterol kan påvirke reproduktion eller fertilitet hos mennesker ved inhalation af den maksimale anbefalede dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Onbrez Breezhaler påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger ved de anbefalede doser var forkølelsessymptomer (nasopharyngitis) (9,1 %), hoste (6,8 %), infektion i øvre luftveje (6,2 %) og hovedpine (4,8 %). Disse var overvejende milde eller moderate, og hyppigheden blev reduceret ved fortsat behandling.

Ved de anbefalede doser viser bivirkningsprofilen for Onbrez Breezhaler hos patienter med KOL klinisk ubetydelige systemiske virkninger af beta₂-adrenerg stimulation. Middeltal for ændringer i hjertefrekvens var mindre end et slag pr. minut, og takykardi var sjælden og rapporteret til en lignende frekvens under behandling med placebo. Relevante forlængelser af QT_cF var ikke målbare i forhold til placebo. Hyppigheden for betydningsfulde QT_cF-intervaller [dvs. >450 ms (mænd) og >470 ms (kvinder)] og rapporteret hypokaliæmi var tilsvarende placebo. Middeltallet for maksimale ændringer i blodglukose var tilsvarende mellem Onbrez Breezhaler og placebo.

Resumé af bivirkninger i tabel

Det kliniske fase III-udviklingsprogram for Onbrez Breezhaler omfattede patienter med klinisk diagnose af moderat til svær KOL. 2154 patienter blev eksponeret for indacaterol i op til et år ved doser på op til det dobbelte af maksimal anbefalet dosis. Ud af disse patienter blev 627 behandlet med 150 mikrogram pr. dag, og 853 blev behandlet med 300 mikrogram pr. dag. Ca. 40 % af patienterne havde svær KOL. Patienternes gennemsnitsalder var 63 år, hvoraf 47 % af patienterne var 65 år eller ældre, og størstedelen (89 %) var af kaukasisk oprindelse.

Bivirkningerne i tabel 1 står anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA-sikkerhedsdatabasen for KOL. Bivirkningerne for hver systemorganklasse er ordnet efter hyppighed i faldende orden i henhold til følgende definitioner (CIOMS III): Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger

Bivirkninger	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	
Forkølelssymptomer (Nasopharyngitis)	Almindelig
Infektion i øvre luftveje	Almindelig
Sinuitis	Almindelig
Metabolisme og ernæring	
Diabetes mellitus og hyperglykæmi	Almindelig
Nervesystemet	
Hovedpine	Almindelig
Paræstesi	Ikke almindelig
Hjerte	
Iskæmisk hjertesygdom	Almindelig
Atrieflimren	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste	Almindelig
Pharyngolaryngeale smerter	Almindelig
Rhinorrhoea	Almindelig
Kongestion af luftveje	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Muskelkrampe	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Perifert ødem	Almindelig
Brystsmerter, som ikke er relateret til hjertet	Ikke almindelig

Ved to gange den maksimale, anbefalede dosis var sikkerhedsprofilen for Onbrez Breezhaler samlet set svarende til den for den anbefalede dosis. Yderligere bivirkninger omfattede tremor (almindelig) og anæmi (ikke almindelig).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I fase III kliniske forsøg observerede sundhedspersonalet ved de kliniske besøg, at gennemsnitlig 17-20 % af patienterne oplevede sporadisk hoste, som almindeligvis forekom inden for 15 sekunder efter inhalation og typisk med en varighed på 5 sekunder (ca. 10 sekunder hos aktive rygere). Hosten blev observeret med en større hyppighed hos kvinder end hos mænd og hyppigere hos aktive rygere end hos tidligere rygere. Hosten opstået efter en inhalation var generelt veltolereret og medførte ikke, at nogen af patienterne afbrød deres deltagelse i forsøgene ved de anbefalede doser (hoste er et symptom ved KOL, og blot 6,8 % af patienterne rapporterede hoste som en bivirkning). Der er ingen tegn på, at hoste efter inhalation er forbundet med bronkospasmer, eksacerbationer, sygdomsforværring eller tab af effekt.

4.9 Overdosering

Hos KOL-patienter var enkeltdoser på 10 gange den maksimale anbefalede terapeutiske dosis forbundet med moderat forhøjet pulsfrekvens, systolisk blodtryk og QT_c-interval.

En overdosis af indacaterol vil sandsynligvis medføre en forstærket virkning, som er typisk for beta₂-adrenerge stimulerende midler, dvs. takykardi, tremor, palpitationer, hovedpine, kvalme, opkast, dødsighed, ventrikulære arytmier, metabolisk acidose, hypokaliæmi og hyperglykæmi.

Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret. I alvorlige tilfælde skal patienten behandles på hospitalet. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men kun under overvågning af en læge og med ekstrem forsigtighed, da brugen af beta-adrenerge blokkere kan udløse bronkospasmer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister, ATC-kode: R03AC18

Virkningsmekanisme

De farmakologiske virkninger af beta₂-adrenoceptoragonister kan som minimum delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylcyclase, det enzym, som katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (cyklisk monofosfat). Forøgede cykliske AMP-niveauer medfører afslapning af den bronkiale glatte muskulatur. *In vitro*-forsøg har påvist, at indacaterol, som er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist, har mere end 24 gange større agonistaktivitet på beta₂-receptorer sammenlignet med beta₁-receptorer og 20 gange større agonistaktivitet sammenlignet med beta₃-receptorer.

Når indacaterol inhaleres, virker det lokalt i lungen som en bronkodilator. Indacaterol er en partiel agonist på den humane beta₂-adrenerg receptor med nanomolær styrke. Indacaterol har en hurtigt indsættende virkning og lang virkningsvarighed i isolerede humane bronchier.

Selvom beta₂-receptorer er de fremherskende adrenerge receptorer i den bronkiale glatte muskulatur, og beta₁-receptorer er de fremherskende receptorer i det humane hjerte, eksisterer der ligeledes beta₂-adrenerge receptorer i det humane hjerte, som udgør 10-50 % af den samlede mængde adrenerge receptorer. Den nøjagtige funktion af beta₂-adrenerge receptorer i hjertet kendes ikke, men tilstedeværelsen af dem øger sandsynligheden for, at selv meget selektive beta₂-adrenerge agonister kan påvirke hjertet.

Farmakodynamiske virkninger

Regelmæssig anvendelse af Onbrez Breezhaler én gang dagligt ved doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram medførte en klinisk signifikant forbedring af lungefunktionen (målt som forceret eksspirationsvolumen i ét sekund, FEV₁) over 24 timer på tværs af flere kliniske farmakodynamiske forsøg og forsøg vedrørende virkning. Der sås en hurtigt indsættende virkning, inden for 5 minutter efter inhalation med en øget FEV₁ på 110-160 ml relativt i forhold til baseline, tilsvarende virkningen af den hurtigtvirkende beta₂-agonist salbutamol 200 mikrogram og statistisk set hurtigere i forhold til 50/500 mikrogram salmeterol/fluticason. De gennemsnitlige maksimale forbedringer i FEV₁ i forhold til baseline var 250-330 ml ved steady state.

Den bronkodilaterende virkning var ikke afhængig af tidspunktet for dosering, som blev givet enten om morgenen eller om aftenen.

Det er påvist, at Onbrez Breezhaler reducerer hyperinflation af lungerne, hvilket resulterede i øget inspiratorisk kapacitet under motion og hvile sammenlignet med placebo.

Virksomheder på hjerte-elektrofysiologi

Et dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrolleret (moxifloxacin) forsøg over 2 uger hos 404 raske frivillige viste maksimal gennemsnitlig (90 % konfidensintervaller) forlængelse af QT_c-intervallet (i millisekunder) på 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) og 3,34 (0,86; 5,82) efter flere doser på henholdsvis 150 mikrogram, 300 mikrogram og 600 mikrogram. Der er derfor ikke grund til bekymring vedrørende et proarytmisk potentiale relateret til forlængelserne af QT-intervallet ved anbefalede terapeutiske doser eller ved det dobbelte af maksimal anbefalet dosis. Der var ikke tegn på en koncentration-delta QT_c-relation i intervallet af de evaluerede doser.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-forsøg over 26 uger med 605 KOL-patienter viste, at der ikke var en klinisk relevant forskel på udviklingen af arytmiiske hændelser ved monitorering over 24 timer ved baseline og op til 3 gange i løbet af behandlingsperioden på 26 uger blandt patienter, der fik de anbefalede doser af Onbrez Breezhaler og de patienter, der fik placebo eller behandling med tiotropium.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske udviklingsprogram omfattede et 12 ugers-forsøg, to 6 måneders-forsøg (hvoraf det ene blev udvidet til et år for at evaluere sikkerhed og tolerabilitet) og et 1-årigt forsøg. Alle forsøgene var randomiserede, kontrollerede forsøg hos patienter med en klinisk diagnose på KOL. Disse forsøg omfattede målinger af lungefunktion og helbredsresultater, som f.eks. dyspnø, eksacerbation og helbredsrelateret livskvalitet.

Lungefunktion

Anvendelse af Onbrez Breezhaler én gang dagligt ved doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram viste klinisk betydningsfulde forbedringer af lungefunktionen. Ved det primære endepunkt efter 12 uger (24 timers dal-FEV₁) medførte en dosis på 150 mikrogram en forøgelse på 130-180 ml sammenlignet med placebo (p<0,001) og en forøgelse på 60 ml sammenlignet med salmeterol på 50 mikrogram to gange dagligt (p<0,001). Dosisen på 300 mikrogram medførte en forøgelse på 170-180 ml sammenlignet med placebo (p<0,001) og en forøgelse på 100 ml sammenlignet med 12 mikrogram formoterol to gange dagligt (p<0,001). Begge doser medførte en forøgelse på 40-50 ml over for open-label tiotropium på 18 mikrogram én gang dagligt (150 mikrogram, p=0,004; 300 mikrogram, p=0,01). Onbrez Breezhalers bronkodilaterende virkning i 24 timer blev opretholdt fra første dosis og gennem en behandlingsperiode på ét år uden tegn på tab af effekt (takyfylaksis).

Symptomatiske fordele

Begge doser viste statistisk signifikante forbedringer i forhold til placebo med hensyn til dyspnø og helbredstilstand (evalueret ved hjælp af henholdsvis Transitional Dyspnoea Index [TDI] og St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Størrelsen af responset var generelt større end responset for aktive produkter til sammenligning (tabel 2). Desuden havde patienter, som blev behandlet med Onbrez Breezhaler, betydeligt mindre behov for anfaldsmedicin. Desuden havde de flere dage, hvor der ikke var behov for anfaldsmedicin sammenlignet med placebo og en betydelig øget procentdel af dage uden symptomer i dagtimerne.

Samlede effektanalyser over 6 måneders behandling viste, at frekvensen af KOL-eksacerbationer var statistisk signifikant lavere end for placebo. Frekvensforholdet sammenlignet med placebo var 0,68 (95 % konfidensinterval [0,47; 0,98]; p-værdi=0,036) og 0,74 (95 % konfidensinterval [0,56; 0,96]; p-værdi=0,026) for henholdsvis 150 mikrogram og 300 mikrogram.

Der er begrænset erfaring for individer af afrikansk oprindelse.

Tabel 2 Symptomlindring efter 6 måneders behandlingsvarighed

Behandlings-dosis (mikrogram)	Indacaterol 150 én gang dagligt	Indacaterol 300 én gang dagligt	Tiotropium 18 én gang dagligt	Salmeterol 50 to gange dagligt	Formoterol 12 to gange dagligt	Placebo
Procentdel af patienter, som opnåede MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Procentdel af patienter, som opnåede MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reduktion af inhalationer/dag af anfalds-medicin vs. baseline	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	i/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Procentdel af dage uden brug af anfalds-medicin	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	i/e	42 ^a 42 ^b

Forsøgsdesign med ^a: indacaterol 150 mikrogram, salmeterol og placebo, ^b: indacaterol 150 og 300 mikrogram, tiotropium og placebo, ^c: indacaterol 300 mikrogram, formoterol og placebo

[†] MCID = minimal clinically important difference (ændring på ≥ 1 point i TDI, ændring på ≥ 4 point i SGRQ)

i/e= ikke evalueret efter seks måneder

Pædiatriske patienter

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frafaldet forpligtigelsen til at indsende forsøgsresultater med Onbrez Breezhaler til kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i alle aldre af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for information om brug til børn).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Indacaterol er et chiralt molekyle med R-konfiguration.

De farmakokinetiske data er indhentet fra en række kliniske forsøg, fra raske frivillige og KOL-patienter.

Absorption

Den gennemsnitlige tid til opnåelse af maksimale serumkoncentrationer for indacaterol var ca. 15 min. efter inhalation af en enkelt dosis eller efter inhalation af gentagne doser. Systemisk eksponering af indacaterol øges proportionalt med øget dosis (150 mikrogram til 600 mikrogram). Indacaterols absolutte biotilgængelighed efter en inhaleret dosis var gennemsnitligt 43 % til 45 %. Systemisk eksponering sker som følge af både pulmonal og gastrointestinal absorption; ca. 75 % af systemisk eksponering stammer fra pulmonal absorption, og ca. 25 % stammer fra gastrointestinal absorption.

Serumkoncentrationer af indacaterol forøges ved fortsat anvendelse én gang dagligt. Steady-state blev opnået inden for 12 til 14 dage. Efter inhalation én gang dagligt var indacaterols gennemsnitlige akkumulationsforhold (dvs. AUC målt over et 24 timers doseringsinterval, på dag 14 sammenlignet

med dag 1) i intervallet 2,9 til 3,5 for doser mellem 150 mikrogram og 600 mikrogram inhaleret en gang dagligt.

Distribution

Efter intravenøs infusion var indacaterols fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase 2557 liter, hvilket indikerer en omfattende distribution. Den humane *in vitro* serum- og plasmaproteinbinding var henholdsvis 94,1-95,3 % og 95,1-96,2 %.

Biotransformation

Efter oral administration af radioaktivt mærket indacaterol i et humant ADME-forsøg (absorption, distribution, metabolisme, ekskretion), var indacaterol, som uændret form den primære komponent i serum og udgjorde ca. en tredjedel af det samlede lægemiddelrelaterede AUC over 24 timer. Et hydroxyleret derivat var den mest fremtrædende metabolit i serum. Phenol-O-glucuronid af indacaterol og hydroxyleret indacaterol var ligeledes fremtrædende metabolitter. En diastereomer af det hydroxylerede derivat, en N-glucuronid af indacaterol og C- og N-dealkylerede stoffer var andre identificerede metabolitter.

In vitro-undersøgelser indikerede, at UGT1A1 er den eneste UGT-isoform, som metaboliserede indacaterol til phenol-O-glucuronid. De oxidative metabolitter blev fundet i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. Det konkluderes, at CYP3A4 er det fremherskende isoenzym, som er ansvarlig for hydroxylering af indacaterol. *In vitro*-undersøgelser indikerer endvidere, at indacaterol er et substrat med lav affinitet for effluxpumpen P-gp.

Elimination

Kliniske forsøg, som omfattede urinprøver, har vist, at den udskilte mængde uændret indacaterol i urinen generelt var lavere end 2 % af dosis. Renal clearance af indacaterol var gennemsnitlig mellem 0,46 og 1,20 liter/time. Når dette sammenlignes med en serumclearance af indacaterol på 23,3 liter/time, er det klart, at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % af den systemiske clearance) i forbindelse med eliminering af systemisk tilgængeligt indacaterol.

I et humant ADME-forsøg, hvor indacaterol blev anvendt oralt, var den fækale udskillelsesvej dominerende sammenlignet med udskillelsen via urin. Indacaterol udskilles i human fæces primært som uændret moderstof (54 % af dosis) og i et mindre omfang som hydroxylerede indacaterol-metabolitter (23 % af dosis). Massebalance var fuldstændig med ≥ 90 % af dosen genfundet i ekskretet.

Serumkoncentrationer af indacaterol faldt på en multifasisk måde med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstid udregnet fra akkumuleringen af indacaterol efter gentagen dosering, var i intervallet fra 40 til 52 timer, hvilket er i overensstemmelse med den observerede tid til steady-state på ca. 12-14 dage.

Særlige populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at alder (voksne op til 88 år), køn, vægt (32-168 kg) eller race ikke har klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken af indacaterol. Den antydede ingen forskelle mellem etniske undergrupper i denne population.

Patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion viste ingen relevante ændringer i C_{max} eller AUC for indacaterol, og proteinbindingen mellem forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat leverfunktion og disses raske kontrolgruppe adskilte sig ligeledes ikke. Der blev ikke udført forsøg med personer med svært nedsat leverfunktion.

Da urinvejene spiller en meget lille rolle af den samlede udskillelse, er der ikke udført undersøgelser med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Virkninger på det kardiovaskulære system, som skyldes indacaterols beta₂-agonistiske egenskaber, omfattede takykardi, arytmier og myokardielæsioner hos hunde. Mild irritation af næsehulen og svælget blev observeret hos gnavere. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Selvom indacaterol ikke påvirkede den generelle reproduktionsevne i fertilitetsforsøg på rotter, blev der observeret et nedsat antal af gravide F₁ afkom i peri- og postnatal udviklingsforsøg med rotter ved eksponeringer 14 gange højere end hos mennesker behandlet med Onbrez Breezhaler. Indacaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Genotoksicitetsforsøg viste ikke mutagent eller klastogent potentiale. Karcinogenitet blev vurderet i et toårigt forsøg med rotter og i et seks måneders forsøg med transgene mus. Forøget forekomst af benign ovarie leiomyom og fokal hyperplasi af den glatte ovariemuskulatur hos rotter var i overensstemmelse med lignende resultater for andre beta₂-adrenerge agonister. Der var ingen tegn på karcinogenitet hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus i disse forsøg ved dosisniveauer, hvor ingen skadelig virkning kunne observeres, var henholdsvis mindst 7 og 49 gange større end hos mennesker, som behandles med 300 mikrogram Onbrez Breezhaler én gang dagligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold
Lactosemonohydrat

Kapslen
Gelatine

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Onbrez Breezhaler-kapsler skal altid opbevares i blisterpakningen for at beskytte mod lys og fugt og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Onbrez Breezhaler er en inhalator til enkelt dosering. Selve inhalatoren og hættten er fremstillet af acrylonitrilbutadienstyren. Trykknapperne er fremstillet af methylnmethacrylat-acrylonitrilbutadienstyren. Nåle og fjedre er fremstillet af rustfrit stål.

PA/Alu/PVC-blisterpakninger, som indeholder 10 hårde kapsler med en inhalator fremstillet af plastikmaterialer i hver pakning.

Pakning med 10 kapsler (1 x 10 kapsler i blisterkort) og en Onbrez Breezhaler-inhalator.

Pakning med 30 kapsler (3 x 10 kapsler i blisterkort) og en Onbrez Breezhaler-inhalator.

Multipakning bestående af 2 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 3 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).



Multipakning bestående af 30 pakninger (hver pakning indeholder 10 kapsler og 1 inhalator).

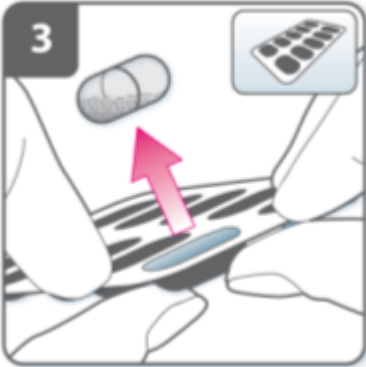
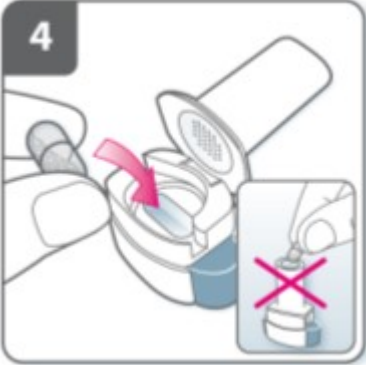

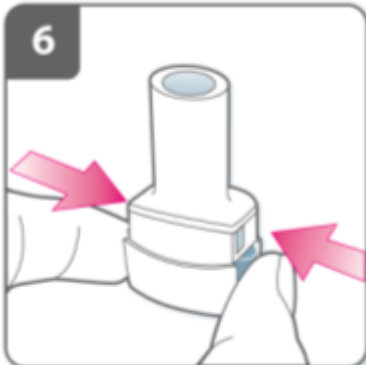
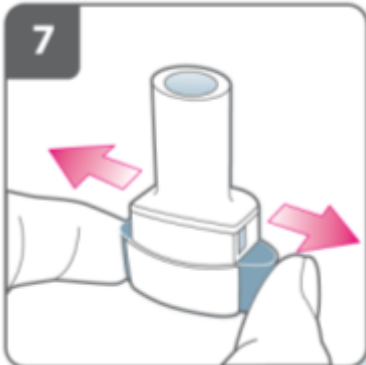
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.



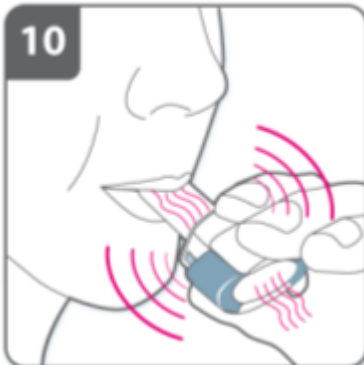
6.6 Regler for destruktion og anden håndtering


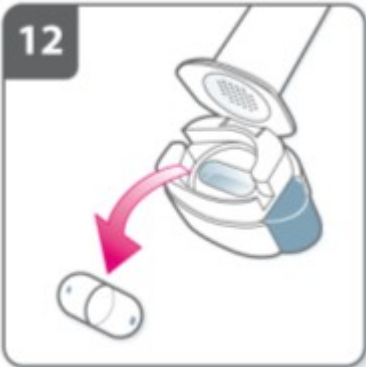

Onbrez Breezhaler-inhalatoren, der medfølger ved hver ny ordination, skal anvendes. Smid hver inhalator ud efter 30 dages brug.

Anvisninger i håndtering og brug

	Fjern hættten.
	Åbn inhalatoren: Hold underdelen fast, og vip mundstykket. Dette åbner inhalatoren.

	<p>Forberedelse af en kapsel: Lige inden brug trykkes en kapsel ud af blisterkortet med tørre hænder.</p>
	<p>Ilæggelse af en kapsel: Læg kapslen i kapselkammeret.</p> <p>Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.</p>
	<p>Luk inhalatoren: Luk inhalatoren, indtil der lyder et "klik".</p>
	<p>Perforering af kapslen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold inhalatoren lodret med mundstykket opad. • Perforer kapslen ved samtidigt at trykke begge sideknapper helt ind. Gør det kun en enkelt gang. • Du skal høre et "klik", når kapslen perforeres.
	<p>Slip sideknapperne helt.</p>

	<p>Udånding: Inden mundstykket tages i munden, skal du tage en dyb udånding.</p> <p>Du må ikke puste i mundstykket.</p>
	<p>Inhaler medicinen Sådan indåndes medicinen dybt ned i luftvejene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold inhalatoren som vist på billedet. Sideknapperne skal vende mod højre og venstre. Tryk ikke på sideknapperne. • Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det. • Tag en hurtig, men rolig og så dyb indånding som muligt.
	<p>Bemærk: Når du tager en indånding gennem inhalatoren roterer kapslen rundt i kammeret, og du bør høre en snurrende lyd. I takt med at medicinen når lungerne, vil du opleve en sødlig smag.</p> <p>Yderligere oplysninger Undertiden kan meget små stykker af kapslen passere gennem gitteret og ind i din mund. Hvis dette sker, kan du muligvis mærke de små stykker på tungen. Det er ikke farligt at sluge eller inhalere disse stykker. Risikoen for, at kapslen splintres, forøges, hvis kapslen ved et uheld perforeres mere end en enkelt gang (trin 6).</p> <p>Hvis du ikke hører en snurrende lyd: Kapslen kan muligvis sidde fast i kapselkammeret. Hvis dette sker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Åbn inhalatoren, og frigør forsigtigt kapslen ved at banke let på inhalatorens underdel. Tryk ikke sideknapperne ind. • Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 8 og 9.

	<p>Hold vejret: Efter inhalation af medicinen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold vejret i mindst 5-10 sekunder eller så længe det er behageligt for dig, mens du tager inhalatoren ud af munden. • Ånd herefter ud. • Åbn inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen. <p>Hvis der er overskydende pulver i kapslen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Luk inhalatoren. • Gentag trin 8, 9, 10 og 11. <p>De fleste kan tømme kapslen ved en eller to inhalationer.</p> <p>Yderligere oplysninger Nogle patienter kan en gang imellem hoste kortvarig lige efter inhalation af medicinen. Hvis det sker, er der ikke grund til bekymring. Så længe kapslen er tom, har du fået en tilstrækkelig mængde af din medicin.</p>
	<p>Når du har taget medicinen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Åbn mundstykket igen, og fjern den tomme kapsel ved at hælde den ud af kapselkammeret. Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald. • Luk inhalatoren, og sæt hættten på igen. <p>Kapslerne må ikke opbevares i Onbrez Breezhaler-inhalatoren.</p>
	<p>Afkryds din daglige dosis: På indersiden af pakningen findes en kalender, hvor du kan afkrydse din daglige dosis. Sæt et kryds i feltet ud for dags dato, hvis det hjælper dig til at huske, hvornår det er tid til din næste dosis.</p>

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/001-005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

30.11.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver i kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 300 mikrogram indacaterol.

Den leverede dosis, der afgives fra mundstykket på Onbrez Breezhaler-inhalatoren, er indacaterolmaleat svarende til 240 mikrogram indacaterol.


Hjælpestoffer:

Hver kapsel indeholder 24,6 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver i kapsel

Klare, farveløse kapsler med et hvidt pulver påtrykt "IDL 300" i blå over og en blå bjælke og virksomhedens logo () påtrykt i blå under den blå bjælke.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onbrez Breezhaler er indiceret til bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling af luftvejsobstruktion hos voksne patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i én kapsel på 150 mikrogram en gang dagligt ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren. Dosis bør kun øges efter medicinsk vurdering.

Det er påvist, at inhalation af indholdet i én 300 mikrogram kapsel en gang daglig ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren giver en yderligere klinisk virkning, hvad angår åndenød, særligt hos patienter med svær KOL. Den maksimale dosis er 300 mikrogram en gang dagligt.

Onbrez Breezhaler bør tages på samme tidspunkt hver dag.

Hvis en dosis glemmes, skal næste dosis tages til sædvanlig tid næste dag.

Ældre patienter

Maksimal plasmakoncentration og samlet systemisk eksponering øges med alderen, men der kræves ikke dosisjustering hos ældre patienter.

Pædiatriske patienter

Brug af Onbrez Breezhaler til den pædiatriske population (under 18 år) er ikke relevant.

Nedsat leverfunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen tilgængelige data for brug af Onbrez Breezhaler til patienter med stærkt nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ikke dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Indgivelsesmåde

Kun til inhalation.

Onbrez Breezhaler-kapsler må kun tages ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren (se pkt. 6.6).

Onbrez Breezhaler-kapsler må ikke synkes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for lactose eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Astma

Onbrez Breezhaler må ikke anvendes til behandling af astma pga. manglende langtidsdata for anvendelse af Onbrez Breezhaler til behandling af astma.

Paradoks bronkospasme

Som ved anden inhalationsbehandling kan anvendelse af Onbrez Breezhaler medføre paradoks bronkospasme, hvilket kan være livstruende. Ved paradoks bronkospasme skal behandlingen straks seponeres og erstattes med alternativ behandling.

Forværring af sygdom

Onbrez Breezhaler er ikke indiceret til behandling af akutte tilfælde af bronkospasmer, dvs. som anfaldsbehandling. Ved forværring af KOL under behandling med Onbrez Breezhaler skal der foretages en reevaluering af patienten og behandlingsregimet for KOL. En forøgelse af den daglige dosis af Onbrez Breezhaler over den maksimale dosis på 300 mikrogram er ikke hensigtsmæssig.

Systemiske virkninger

Selvom der sædvanligvis ikke observeres klinisk relevante virkninger på det kardiovaskulære system efter anvendelse af Onbrez Breezhaler ved de anbefalede doser, skal indacaterol, som ved andre beta₂-adrenerge agonister, anvendes med forsigtighed hos patienter med kardiovaskulære sygdomme (koronar hjertesygdom, akut myokardieinfarkt, hjertearytmier, hypertension), hos patienter med konvulsive sygdomme eller tyrotoksikose og hos patienter, som er usædvanlig responsive over for beta₂-adrenerge agonister.

Kardiovaskulære virkninger

Ligesom andre beta₂-adrenerge agonister kan indacaterol medføre klinisk signifikante kardiovaskulære virkninger hos nogle patienter, hvilket ses ved øget pulsfrekvens, blodtryk og/eller andre symptomer. Hvis sådanne virkninger forekommer, kan det muligvis være nødvendigt at seponere behandlingen. Desuden er der rapporteret ekg-ændringer ved brug af beta-adrenerge agonister, såsom udfladning af T-bølgen og ST-segmentdepression, selvom den kliniske signifikans af disse observationer ikke kendes.

Der er ikke observeret klinisk relevante virkninger af QT_c-intervallet ved de anbefalede terapeutiske doser af Onbrez Breezhaler i kliniske studier (se pkt. 5.1).

Hypokaliæmi

Beta₂-adrenerge agonister kan medføre signifikant hypokaliæmi hos visse patienter, hvilket potentielt kan medføre kardiovaskulære bivirkninger. Reduktionen af serumkalium er typisk midlertidig og kræver ikke supplerings. Hos patienter med svær KOL kan hypokaliæmi potentielt forværes af hypoksi og samtidig behandling (se pkt. 4.5), hvilket kan øge tilbøjeligheden til hjertearytmier.

Hyperglykæmi

Inhalation af høje doser beta₂-adrenerge agonister kan medføre forhøjet plasmaglukose. Ved påbegyndelse af behandling med Onbrez Breezhaler skal plasmaglukose monitoreres tættere hos diabetespatienter.

Kliniske studier har vist, at klinisk betydningsfulde ændringer i blodglukose generelt var 1-2 % hyppigere med Onbrez Breezhaler end med placebo ved de anbefalede doser. Onbrez Breezhaler er ikke undersøgt hos patienter med ukontrolleret diabetes mellitus.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sympatomimetiske stoffer

Samtidig anvendelse af andre sympatomimetiske stoffer (alene eller som del af kombinationsbehandling) kan potentielt forværes bivirkninger ved Onbrez Breezhaler.

Onbrez Breezhaler må ikke anvendes sammen med andre langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister eller lægemidler, der indeholder langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister.

Hypokaliæmisk behandling

Samtidig hypokaliæmisk behandling med methylxanthin-derivater, steroider eller ikke-kaliumbesparende diuretika kan potentielt forværes muligheden for hypokaliæmisk virkning af beta₂-adrenerge agonister, og skal derfor anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).

Beta-adrenerge blokkere

Beta-adrenerge blokkere kan svække eller modvirke virkningen af beta₂-adrenerge agonister. Indacaterol bør derfor ikke gives sammen med beta-adrenerge blokkere (herunder øjendråber), medmindre der er tvingende årsager hertil. Hvor det er påkrævet, skal kardioselektive beta-adrenerge blokkere foretrækkes, selvom de skal anvendes med forsigtighed.

Metaboliske og transporterbaserede interaktioner

CYP3A4 og P-glycoprotein (P-gp) er centrale komponenter i udskillelsen af indacaterol. Hæmning af disse systemer øger den systemiske påvirkning af indacaterol med op til det dobbelte.

Størrelsesordenen på eksponeringsforhøjelserne, som skyldes interaktioner, giver ikke grund til bekymringer vedrørende sikkerheden, taget i betragtning, at der er erfaringer med sikkerhed fra kliniske forsøg på op til ét år med Onbrez Breezhaler i doser på op til det dobbelte af den maksimale anbefalede terapeutiske dosis.

Det er ikke påvist, at indacaterol interagerer ved samtidig medicinering. *In vitro*-undersøgelser har indikeret, at indacaterol har en ubetydeligt mulighed til at forårsage metaboliske interaktioner med lægemidler ved de systemiske eksponeringsniveauer opnået i klinisk praksis.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af indacaterol til gravide er ikke tilgængelige. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger på reproduktionstoksiciteten ved klinisk relevante eksponeringer (se pkt. 5.3). Indacaterol kan, som andre beta₂-adrenerge agonister, hæmme veer ved fødslen pga. en afslappende virkning på den glatte muskulatur i uterus. Onbrez Breezhaler må kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer de mulige risici.

Amning

Det vides ikke, om indacaterol/metabolitter udskilles i human modermælk. Tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyreforsøg har påvist udskillelse af indacaterol/metabolitter i modermælk (se pkt. 5.3). Risiko for skadelige virkninger hos ammede børn kan ikke udelukkes. Der skal træffes en beslutning om enten at stoppe amning eller seponere/undgå behandling med Onbrez Breezhaler, på baggrund af en vurdering af fordelene for barnet ved amning og fordelene ved behandlingen for kvinden.

Fertilitet

Der er observeret en nedsat graviditetsrate i rotter. Det anses alligevel for usandsynligt, at indacaterol kan påvirke reproduktion eller fertilitet hos mennesker ved inhalation af den maksimale anbefalede dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Onbrez Breezhaler påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger ved de anbefalede doser var forkølelssymptomer (nasopharyngitis) (9,1 %), hoste (6,8 %), infektion i øvre luftveje (6,2 %) og hovedpine (4,8 %). Disse var overvejende milde eller moderate, og hyppigheden blev reduceret ved fortsat behandling.

Ved de anbefalede doser viser bivirkningsprofilen for Onbrez Breezhaler hos patienter med KOL klinisk ubetydelige systemiske virkninger af beta₂-adrenerg stimulation. Middeltal for ændringer i hjertefrekvens var mindre end et slag pr. minut, og takykardi var sjælden og rapporteret til en lignende frekvens under behandling med placebo. Relevante forlængelser af QT_cF var ikke målbare i forhold til placebo. Hyppigheden for betydningsfulde QT_cF-intervaller [dvs. >450 ms (mænd) og >470 ms (kvinder)] og rapporteret hypokaliæmi var tilsvarende placebo. Middeltallet for maksimale ændringer i blodglukose var tilsvarende mellem Onbrez Breezhaler og placebo.

Resumé af bivirkninger i tabel

Det kliniske fase III-udviklingsprogram for Onbrez Breezhaler omfattede patienter med klinisk diagnose af moderat til svær KOL. 2154 patienter blev eksponeret for indacaterol i op til et år ved doser på op til det dobbelte af maksimal anbefalet dosis. Ud af disse patienter blev 627 behandlet med 150 mikrogram pr. dag, og 853 blev behandlet med 300 mikrogram pr. dag. Ca. 40 % af patienterne havde svær KOL. Patienternes gennemsnitsalder var 63 år, hvoraf 47 % af patienterne var 65 år eller ældre, og størstedelen (89 %) var af kaukasisk oprindelse.

Bivirkningerne i tabel 1 står anført efter systemorganklasser i henhold til MedDRA-sikkerhedsdatabasen for KOL. Bivirkningerne for hver systemorganklasse er ordnet efter hyppighed i faldende orden i henhold til følgende definitioner (CIOMS III): Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger

Bivirkninger	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	
Forkølelssymptomer (Nasopharyngitis)	Almindelig
Infektion i øvre luftveje	Almindelig
Sinuitis	Almindelig
Metabolisme og ernæring	
Diabetes mellitus og hyperglykæmi	Almindelig
Nervesystemet	
Hovedpine	Almindelig
Paræstesi	Ikke almindelig
Hjerte	
Iskæmisk hjertesygdom	Almindelig
Atrieflimren	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste	Almindelig
Pharyngolaryngeale smerter	Almindelig
Rhinorrhoea	Almindelig
Kongestion af luftveje	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Muskelkrampe	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Perifert ødem	Almindelig
Brystsmerter, som ikke er relateret til hjertet	Ikke almindelig

Ved to gange den maksimale, anbefalede dosis var sikkerhedsprofilen for Onbrez Breezhaler samlet set svarende til den for den anbefalede dosis. Yderligere bivirkninger omfattede tremor (almindelig) og anæmi (ikke almindelig).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I fase III kliniske forsøg observerede sundhedspersonalet ved de kliniske besøg, at gennemsnitlig 17-20 % af patienterne oplevede sporadisk hoste, som almindeligvis forekom inden for 15 sekunder efter inhalation og typisk med en varighed på 5 sekunder (ca. 10 sekunder hos aktive rygere). Hosten blev observeret med en større hyppighed hos kvinder end hos mænd og hyppigere hos aktive rygere end hos tidligere rygere. Hosten opstået efter en inhalation var generelt veltolereret og medførte ikke, at nogen af patienterne afbrød deres deltagelse i forsøgene ved de anbefalede doser (hoste er et symptom ved KOL, og blot 6,8 % af patienterne rapporterede hoste som en bivirkning). Der er ingen tegn på, at hoste efter inhalation er forbundet med bronkospasmer, eksacerbationer, sygdomsforværring eller tab af effekt.

4.9 Overdosering

Hos KOL-patienter var enkeltdoser på 10 gange den maksimale anbefalede terapeutiske dosis forbundet med moderat forhøjet pulsfrekvens, systolisk blodtryk og QT_c-interval.

En overdosis af indacaterol vil sandsynligvis medføre en forstærket virkning, som er typisk for beta₂-adrenerge stimulerende midler, dvs. takykardi, tremor, palpitationer, hovedpine, kvalme, opkast, dødsighed, ventrikulære arytmier, metabolisk acidose, hypokaliæmi og hyperglykæmi.

Understøttende og symptomatisk behandling er indiceret. I alvorlige tilfælde skal patienten behandles på hospitalet. Brug af kardioselektive betablokkere kan overvejes, men kun under overvågning af en læge og med ekstrem forsigtighed, da brugen af beta-adrenerge blokkere kan udløse bronkospasmer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Langtidsvirkende beta₂-adrenerge agonister, ATC-kode: R03AC18

Virkningsmekanisme

De farmakologiske virkninger af beta₂-adrenoceptoragonister kan som minimum delvist tilskrives stimulering af intracellulær adenylcyclase, det enzym, som katalyserer omdannelsen af adenosintrifosfat (ATP) til cyklisk-3', 5'-adenosinmonofosfat (cyklisk monofosfat). Forøgede cykliske AMP-niveauer medfører afslapning af den bronkiale glatte muskulatur. *In vitro*-forsøg har påvist, at indacaterol, som er en langtidsvirkende beta₂-adrenerg agonist, har mere end 24 gange større agonistaktivitet på beta₂-receptorer sammenlignet med beta₁-receptorer og 20 gange større agonistaktivitet sammenlignet med beta₃-receptorer.

Når indacaterol inhaleres, virker det lokalt i lungen som en bronkodilator. Indacaterol er en partiel agonist på den humane beta₂-adrenerg receptor med nanomolær styrke. Indacaterol har en hurtigt indsættende virkning og lang virkningsvarighed i isolerede humane bronchier.

Selvom beta₂-receptorer er de fremherskende adrenerge receptorer i den bronkiale glatte muskulatur, og beta₁-receptorer er de fremherskende receptorer i det humane hjerte, eksisterer der ligeledes beta₂-adrenerge receptorer i det humane hjerte, som udgør 10-50 % af den samlede mængde adrenerge receptorer. Den nøjagtige funktion af beta₂-adrenerge receptorer i hjertet kendes ikke, men tilstedeværelsen af dem øger sandsynligheden for, at selv meget selektive beta₂-adrenerge agonister kan påvirke hjertet.

Farmakodynamiske virkninger

Regelmæssig anvendelse af Onbrez Breezhaler én gang dagligt ved doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram medførte en klinisk signifikant forbedring af lungefunktionen (målt som forceret eksspirationsvolumen i ét sekund, FEV₁) over 24 timer på tværs af flere kliniske farmakodynamiske forsøg og forsøg vedrørende virkning. Der sås en hurtigt indsættende virkning, inden for 5 minutter efter inhalation med en øget FEV₁ på 110-160 ml relativt i forhold til baseline, tilsvarende virkningen af den hurtigtvirkende beta₂-agonist salbutamol 200 mikrogram og statistisk set hurtigere i forhold til 50/500 mikrogram salmeterol/fluticason. De gennemsnitlige maksimale forbedringer i FEV₁ i forhold til baseline var 250-330 ml ved steady state.

Den bronkodilaterende virkning var ikke afhængig af tidspunktet for dosering, som blev givet enten om morgenen eller om aftenen.

Det er påvist, at Onbrez Breezhaler reducerer hyperinflation af lungerne, hvilket resulterede i øget inspiratorisk kapacitet under motion og hvile sammenlignet med placebo.

Virksomheder på hjerte-elektrofysiologi

Et dobbeltblindet, placebo- og aktivkontrolleret (moxifloxacin) forsøg over 2 uger hos 404 raske frivillige viste maksimal gennemsnitlig (90 % konfidensintervaller) forlængelse af QT_c-intervallet (i millisekunder) på 2,66 (0,55; 4,77), 2,98 (1,02; 4,93) og 3,34 (0,86; 5,82) efter flere doser på henholdsvis 150 mikrogram, 300 mikrogram og 600 mikrogram. Der er derfor ikke grund til bekymring vedrørende et proarytmisk potentiale relateret til forlængelserne af QT-intervallet ved anbefalede terapeutiske doser eller ved det dobbelte af maksimal anbefalet dosis. Der var ikke tegn på en koncentration-delta QT_c-relation i intervallet af de evaluerede doser.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-forsøg over 26 uger med 605 KOL-patienter viste, at der ikke var en klinisk relevant forskel på udviklingen af arytmiiske hændelser ved monitorering over 24 timer ved baseline og op til 3 gange i løbet af behandlingsperioden på 26 uger blandt patienter, der fik de anbefalede doser af Onbrez Breezhaler og de patienter, der fik placebo eller behandling med tiotropium.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske udviklingsprogram omfattede et 12 ugers-forsøg, to 6 måneders-forsøg (hvoraf det ene blev udvidet til et år for at evaluere sikkerhed og tolerabilitet) og et 1-årigt forsøg. Alle forsøgene var randomiserede, kontrollerede forsøg hos patienter med en klinisk diagnose på KOL. Disse forsøg omfattede målinger af lungefunktion og helbredsresultater, som f.eks. dyspnø, eksacerbation og helbredsrelateret livskvalitet.

Lungefunktion

Anvendelse af Onbrez Breezhaler én gang dagligt ved doser på 150 mikrogram og 300 mikrogram viste klinisk betydningsfulde forbedringer af lungefunktionen. Ved det primære endepunkt efter 12 uger (24 timers dal-FEV₁) medførte en dosis på 150 mikrogram en forøgelse på 130-180 ml sammenlignet med placebo (p<0,001) og en forøgelse på 60 ml sammenlignet med salmeterol på 50 mikrogram to gange dagligt (p<0,001). Dosisen på 300 mikrogram medførte en forøgelse på 170-180 ml sammenlignet med placebo (p<0,001) og en forøgelse på 100 ml sammenlignet med 12 mikrogram formoterol to gange dagligt (p<0,001). Begge doser medførte en forøgelse på 40-50 ml over for open-label tiotropium på 18 mikrogram én gang dagligt (150 mikrogram, p=0,004; 300 mikrogram, p=0,01). Onbrez Breezhalers bronkodilaterende virkning i 24 timer blev opretholdt fra første dosis og gennem en behandlingsperiode på ét år uden tegn på tab af effekt (takyfylaksis).

Symptomatiske fordele

Begge doser viste statistisk signifikante forbedringer i forhold til placebo med hensyn til dyspnø og helbredstilstand (evalueret ved hjælp af henholdsvis Transitional Dyspnoea Index [TDI] og St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]). Størrelsen af responset var generelt større end responset for aktive produkter til sammenligning (tabel 2). Desuden havde patienter, som blev behandlet med Onbrez Breezhaler, betydeligt mindre behov for anfaldsmedicin. Desuden havde de flere dage, hvor der ikke var behov for anfaldsmedicin sammenlignet med placebo og en betydelig øget procentdel af dage uden symptomer i dagtimerne.

Samlede effektanalyser over 6 måneders behandling viste, at frekvensen af KOL-eksacerbationer var statistisk signifikant lavere end for placebo. Frekvensforholdet sammenlignet med placebo var 0,68 (95 % konfidensinterval [0,47; 0,98]; p-værdi=0,036) og 0,74 (95 % konfidensinterval [0,56; 0,96]; p-værdi=0,026) for henholdsvis 150 mikrogram og 300 mikrogram.

Der er begrænset erfaring for individer af afrikansk oprindelse.

Tabel 2 Symptomlindring efter 6 måneders behandlingsvarighed

Behandlings-dosis (mikrogram)	Indacaterol 150 én gang dagligt	Indacaterol 300 én gang dagligt	Tiotropium 18 én gang dagligt	Salmeterol 50 to gange dagligt	Formoterol 12 to gange dagligt	Placebo
Procentdel af patienter, som opnåede MCID TDI [†]	57 ^a 62 ^b	71 ^b 59 ^c	57 ^b	54 ^a	54 ^c	45 ^a 47 ^b 41 ^c
Procentdel af patienter, som opnåede MCID SGRQ [†]	53 ^a 58 ^b	53 ^b 55 ^c	47 ^b	49 ^a	51 ^c	38 ^a 46 ^b 40 ^c
Reduktion af inhalationer/dag af anfalds-medicin vs. baseline	1,3 ^a 1,5 ^b	1,6 ^b	1,0 ^b	1,2 ^a	i/e	0,3 ^a 0,4 ^b
Procentdel af dage uden brug af anfalds-medicin	60 ^a 57 ^b	58 ^b	46 ^b	55 ^a	i/e	42 ^a 42 ^b

Forsøgsdesign med ^a: indacaterol 150 mikrogram, salmeterol og placebo, ^b: indacaterol 150 og 300 mikrogram, tiotropium og placebo, ^c: indacaterol 300 mikrogram, formoterol og placebo

[†] MCID = minimal clinically important difference (ændring på ≥ 1 point i TDI, ændring på ≥ 4 point i SGRQ)

i/e= ikke evalueret efter seks måneder

Pædiatriske patienter

Det Europæiske Lægemiddelagentur har frafaldet forpligtigelsen til at indsende forsøgsresultater med Onbrez Breezhaler til kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) i alle aldre af den pædiatriske population (se pkt. 4.2 for information om brug til børn).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Indacaterol er et chiralt molekyle med R-konfiguration.

De farmakokinetiske data er indhentet fra en række kliniske forsøg, fra raske frivillige og KOL-patienter.

Absorption

Den gennemsnitlige tid til opnåelse af maksimale serumkoncentrationer for indacaterol var ca. 15 min. efter inhalation af en enkelt dosis eller efter inhalation af gentagne doser. Systemisk eksponering af indacaterol øges proportionalt med øget dosis (150 mikrogram til 600 mikrogram). Indacaterols absolutte biotilgængelighed efter en inhaleret dosis var gennemsnitligt 43 % til 45 %. Systemisk eksponering sker som følge af både pulmonal og gastrointestinal absorption; ca. 75 % af systemisk eksponering stammer fra pulmonal absorption, og ca. 25 % stammer fra gastrointestinal absorption.

Serumkoncentrationer af indacaterol forøges ved fortsat anvendelse én gang dagligt. Steady-state blev opnået inden for 12 til 14 dage. Efter inhalation én gang dagligt var indacaterols gennemsnitlige akkumulationsforhold (dvs. AUC målt over et 24 timers doseringsinterval, på dag 14 sammenlignet

med dag 1) i intervallet 2,9 til 3,5 for doser mellem 150 mikrogram og 600 mikrogram inhaleret en gang dagligt.

Distribution

Efter intravenøs infusion var indacaterols fordelingsvolumen under den terminale eliminationsfase 2557 liter, hvilket indikerer en omfattende distribution. Den humane *in vitro* serum- og plasmaproteinbinding var henholdsvis 94,1-95,3 % og 95,1-96,2 %.

Biotransformation

Efter oral administration af radioaktivt mærket indacaterol i et humant ADME-forsøg (absorption, distribution, metabolisme, ekskretion), var indacaterol, som uændret form den primære komponent i serum og udgjorde ca. en tredjedel af det samlede lægemiddelrelaterede AUC over 24 timer. Et hydroxyleret derivat var den mest fremtrædende metabolit i serum. Phenol-O-glucuronid af indacaterol og hydroxyleret indacaterol var ligeledes fremtrædende metabolitter. En diastereomer af det hydroxylerede derivat, en N-glucuronid af indacaterol og C- og N-dealkylerede stoffer var andre identificerede metabolitter.

In vitro-undersøgelser indikerede, at UGT1A1 er den eneste UGT-isoform, som metaboliserede indacaterol til phenol-O-glucuronid. De oxidative metabolitter blev fundet i inkubationer med rekombinant CYP1A1, CYP2D6 og CYP3A4. Det konkluderes, at CYP3A4 er det fremherskende isoenzym, som er ansvarlig for hydroxylering af indacaterol. *In vitro*-undersøgelser indikerer endvidere, at indacaterol er et substrat med lav affinitet for effluxpumpen P-gp.

Elimination

Kliniske forsøg, som omfattede urinprøver, har vist, at den udskilte mængde uændret indacaterol i urinen generelt var lavere end 2 % af dosis. Renal clearance af indacaterol var gennemsnitlig mellem 0,46 og 1,20 liter/time. Når dette sammenlignes med en serumclearance af indacaterol på 23,3 liter/time, er det klart, at renal clearance spiller en mindre rolle (ca. 2 til 5 % af den systemiske clearance) i forbindelse med eliminering af systemisk tilgængeligt indacaterol.

I et humant ADME-forsøg, hvor indacaterol blev anvendt oralt, var den fækale udskillellesvej dominerende sammenlignet med udskillelsen via urin. Indacaterol udskilles i human fæces primært som uændret moderstof (54 % af dosis) og i et mindre omfang som hydroxylerede indacaterol-metabolitter (23 % af dosis). Massebalance var fuldstændig med ≥ 90 % af dosen genfundet i ekskretet.

Serumkoncentrationer af indacaterol faldt på en multifasisk måde med en gennemsnitlig terminal halveringstid på 45,5 til 126 timer. Den effektive halveringstid udregnet fra akkumuleringen af indacaterol efter gentagen dosering, var i intervallet fra 40 til 52 timer, hvilket er i overensstemmelse med den observerede tid til steady-state på ca. 12-14 dage.

Særlige populationer

En farmakokinetisk populationsanalyse viste, at alder (voksne op til 88 år), køn, vægt (32-168 kg) eller race ikke har klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken af indacaterol. Den antydede ingen forskelle mellem etniske undergrupper i denne population.

Patienter med mildt og moderat nedsat leverfunktion viste ingen relevante ændringer i C_{max} eller AUC for indacaterol, og proteinbindingen mellem forsøgspersoner med mildt og moderat nedsat leverfunktion og disses raske kontrolgruppe adskilte sig ligeledes ikke. Der blev ikke udført forsøg med personer med svært nedsat leverfunktion.

Da urinvejene spiller en meget lille rolle af den samlede udskillelse, er der ikke udført undersøgelser med forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Virkninger på det kardiovaskulære system, som skyldes indacaterols beta₂-agonistiske egenskaber, omfattede takykardi, arytmier og myokardielæsioner hos hunde. Mild irritation af næsehulen og svælget blev observeret hos gnavere. Alle disse resultater blev observeret ved eksponeringer, der i væsentlig grad overstiger de, der forventes hos mennesker.

Selvom indacaterol ikke påvirkede den generelle reproduktionsevne i fertilitetsforsøg på rotter, blev der observeret et nedsat antal af gravide F₁ afkom i peri- og postnatal udviklingsforsøg med rotter ved eksponeringer 14 gange højere end hos mennesker behandlet med Onbrez Breezhaler. Indacaterol var ikke embryotoksisk eller teratogent hos rotter eller kaniner.

Genotoksicitetsforsøg viste ikke mutagent eller klastogent potentiale. Karcinogenitet blev vurderet i et toårigt forsøg med rotter og i et seks måneders forsøg med transgene mus. Forøget forekomst af benign ovarie leiomyom og fokal hyperplasi af den glatte ovariemuskulatur hos rotter var i overensstemmelse med lignende resultater for andre beta₂-adrenerge agonister. Der var ingen tegn på karcinogenitet hos mus. Systemisk eksponering (AUC) hos rotter og mus i disse forsøg ved dosisniveauer, hvor ingen skadelig virkning kunne observeres, var henholdsvis mindst 7 og 49 gange større end hos mennesker, som behandles med 300 mikrogram Onbrez Breezhaler én gang dagligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold
Lactosemonohydrat

Kapslen
Gelatine

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Onbrez Breezhaler-kapsler skal altid opbevares i blisterpakningen for at beskytte mod lys og fugt og må først tages ud umiddelbart inden anvendelse.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Onbrez Breezhaler er en inhalator til enkelt dosering. Selve inhalatoren og hættten er fremstillet af acrylonitrilbutadienstyren. Trykknapperne er fremstillet af methylnmethacrylat-acrylonitrilbutadienstyren. Nåle og fjedre er fremstillet af rustfrit stål.

PA/Alu/PVC-blisterpakninger, som indeholder 10 hårde kapsler med en inhalator fremstillet af plastikmaterialer i hver pakning.

Pakning med 10 kapsler (1 x 10 kapsler i blisterkort) og en Onbrez Breezhaler-inhalator.

Pakning med 30 kapsler (3 x 10 kapsler i blisterkort) og en Onbrez Breezhaler-inhalator.

Multipakning bestående af 2 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 3 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).



Multipakning bestående af 30 pakninger (hver pakning indeholder 10 kapsler og 1 inhalator).

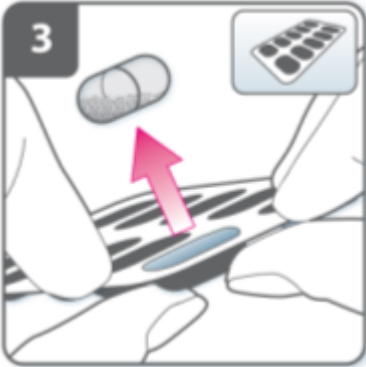
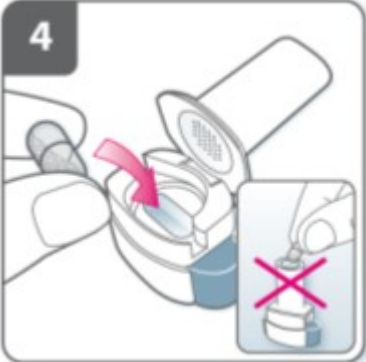

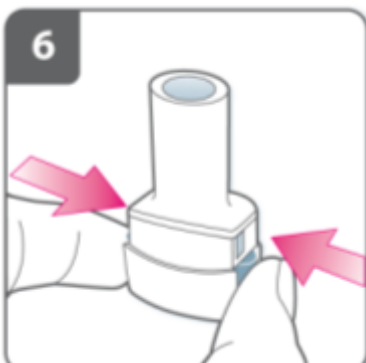
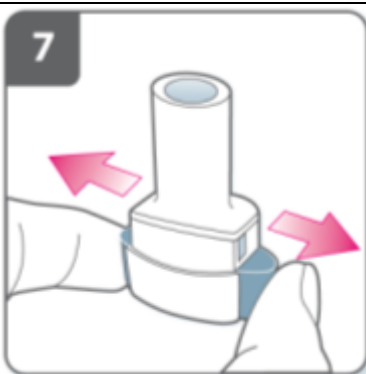
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.



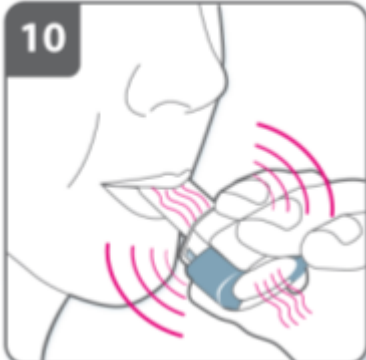
6.6 Regler for destruktion og anden håndtering


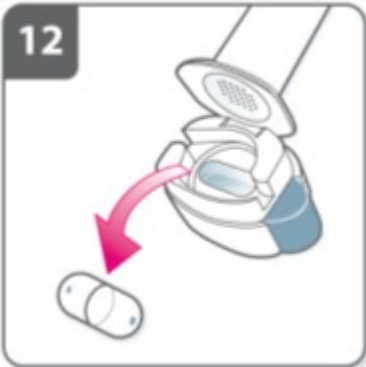

Onbrez Breezhaler-inhalatoren, der medfølger ved hver ny ordination, skal anvendes. Smid hver inhalator ud efter 30 dages brug.

Anvisninger i håndtering og brug

	Fjern hættten.
	Åbn inhalatoren: Hold underdelen fast, og vip mundstykket. Dette åbner inhalatoren.

	<p>Forberedelse af en kapsel: Lige inden brug trykkes en kapsel ud af blisterkortet med tørre hænder.</p>
	<p>Ilæggelse af en kapsel: Læg kapslen i kapselkammeret.</p> <p>Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.</p>
	<p>Luk inhalatoren: Luk inhalatoren, indtil der lyder et "klik".</p>
	<p>Perforering af kapslen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold inhalatoren lodret med mundstykket opad. • Perforer kapslen ved samtidigt at trykke begge sideknapper helt ind. Gør det kun en enkelt gang. • Du skal høre et "klik", når kapslen perforeres.
	<p>Slip sideknapperne helt.</p>

	<p>Udånding: Inden mundstykket tages i munden, skal du tage en dyb udånding.</p> <p>Du må ikke puste i mundstykket.</p>
	<p>Inhaler medicinen Sådan indåndes medicinen dybt ned i luftvejene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold inhalatoren som vist på billedet. Sideknapperne skal vende mod højre og venstre. Tryk ikke på sideknapperne. • Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det. • Tag en hurtig, men rolig og så dyb indånding som muligt.
	<p>Bemærk: Når du tager en indånding gennem inhalatoren roterer kapslen rundt i kammeret, og du bør høre en snurrende lyd. I takt med at medicinen når lungerne, vil du opleve en sødlig smag.</p> <p>Yderligere oplysninger Undertiden kan meget små stykker af kapslen passere gennem gitteret og ind i din mund. Hvis dette sker, kan du muligvis mærke de små stykker på tungen. Det er ikke farligt at sluge eller inhalere disse stykker. Risikoen for, at kapslen splintres, forøges, hvis kapslen ved et uheld perforeres mere end en enkelt gang (trin 6).</p> <p>Hvis du ikke hører en snurrende lyd: Kapslen kan muligvis sidde fast i kapselkammeret. Hvis dette sker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Åbn inhalatoren, og frigør forsigtigt kapslen ved at banke let på inhalatorens underdel. Tryk ikke sideknapperne ind. • Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 8 og 9.

	<p>Hold vejret: Efter inhalation af medicinen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hold vejret i mindst 5-10 sekunder eller så længe det er behageligt for dig, mens du tager inhalatoren ud af munden. • Ånd herefter ud. • Åbn inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen. <p>Hvis der er overskydende pulver i kapslen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Luk inhalatoren. • Gentag trin 8, 9, 10 og 11. <p>De fleste kan tømme kapslen ved en eller to inhalationer.</p> <p>Yderligere oplysninger Nogle patienter kan en gang imellem hoste kortvarig lige efter inhalation af medicinen. Hvis det sker, er der ikke grund til bekymring. Så længe kapslen er tom, har du fået en tilstrækkelig mængde af din medicin.</p>
	<p>Når du har taget medicinen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Åbn mundstykket igen, og fjern den tomme kapsel ved at hælde den ud af kapselkammeret. Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald. • Luk inhalatoren, og sæt hættten på igen. <p>Kapslerne må ikke opbevares i Onbrez Breezhaler-inhalatoren.</p>
	<p>Afkryds din daglige dosis: På indersiden af pakningen findes en kalender, hvor du kan afkrydse din daglige dosis. Sæt et kryds i feltet ud for dags dato, hvis det hjælper dig til at huske, hvornår det er tid til din næste dosis.</p>

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/006-010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

30.11.2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Lægemidlet er receptpligtigt.

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved lancering sikre, at læger, som forventes at ordinere/bruge Onbrez Breezhaler og apoteker får udleveret et informationskort med de følgende oplysninger:

- Indikationen er til bronkodilaterende vedligeholdelsesbehandling af luftvejsobstruktion hos voksne patienter med (KOL).
- Onbrez Breezhaler må ikke anvendes til behandling af astma pga. manglende langtidsdata for anvendelse af Onbrez Breezhaler til behandling af astma.
- Den anbefalede dosis er inhalation af indholdet i én kapsel på 150 mikrogram kapsel en gang daglig ved hjælp af Onbrez Breezhaler-inhalatoren. Dosis bør kun øges efter medicinsk vurdering.

I alt materiale skal der henvises til produktresuméet for fyldestgørende produktinformation.

• ANDRE BETINGELSER

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i markedsføringstilladelsen (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 4 (23. september 2009), Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra EMEA

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 150 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 kapsler + 1 inhalator
30 kapsler + 1 inhalator

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til inhalation
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.
Åbnes her

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/001	10 kapsler + 1 inhalator
EU/1/09/593/002	30 kapsler + 1 inhalator

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 150 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler + 2 inhalatorer
90 kapsler + 3 inhalatorer
300 kapsler + 30 inhalatorer

Multipakning bestående af 2 pakninger (der hver indeholder 30 kapsler og 1 inhalator)
Multipakning bestående af 3 pakninger (der hver indeholder 30 kapsler og 1 inhalator)
Multipakning bestående af 30 pakninger (der hver indeholder 10 kapsler og 1 inhalator)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til inhalation
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/003	60 kapsler + 2 inhalatorer
EU/1/09/593/004	90 kapsler + 3 inhalatorer
EU/1/09/593/005	300 kapsler + 30 inhalatorer

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPAKNING AF MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 150 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 kapsler
30 kapsler

Del af multipakning bestående af 2 pakninger (der hver indeholder 30 kapsler og 1 inhalator)
Del af multipakning bestående af 3 pakninger (der hver indeholder 30 kapsler og 1 inhalator)
Del af multipakning bestående af 30 pakninger (der hver indeholder 10 kapsler og 1 inhalator)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til inhalation
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.
Åbnes her

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/003	60 kapsler + 2 inhalatorer
EU/1/09/593/004	90 kapsler + 3 inhalatorer
EU/1/09/593/005	300 kapsler + 30 inhalatorer

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Onbrez Breezhaler 150

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INDERSIDE AF LÅGET PÅ YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING OG PÅ
DELPAKNING AF MULTIPAKNING**

1. ANDET

Se indlægssedlen for tegninger og instruktion i brugen af Onbrez Breezhaler.

Startdato

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kun til inhalation. Må ikke synkes.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 300 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 kapsler + 1 inhalator
30 kapsler + 1 inhalator

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til inhalation
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.
Åbnes her

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/006

10 kapsler + 1 inhalator

EU/1/09/593/007

30 kapsler + 1 inhalator

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON TIL MULTIPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 300 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 kapsler + 2 inhalatorer
90 kapsler + 3 inhalatorer
300 kapsler + 30 inhalatorer

Multipakning bestående af 2 pakninger (der hver indeholder 30 kapsler og 1 inhalator)
Multipakning bestående af 3 pakninger (der hver indeholder 30 kapsler og 1 inhalator)
Multipakning bestående af 30 pakninger (der hver indeholder 10 kapsler og 1 inhalator)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til inhalation
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/008	60 kapsler + 2 inhalatorer
EU/1/09/593/009	90 kapsler + 3 inhalatorer
EU/1/09/593/010	300 kapsler + 30 inhalatorer

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder indacaterolmaleat svarende til 300 mikrogram indacaterol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat (se indlægssedlen for yderligere oplysninger) og gelatine.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PÅKNINGSSTØRRELSE)

10 kapsler
30 kapsler

Del af multipakning bestående af 2 pakninger (der hver indeholder 30 kapsler og 1 inhalator)
Del af multipakning bestående af 3 pakninger (der hver indeholder 30 kapsler og 1 inhalator)
Del af multipakning bestående af 30 pakninger (der hver indeholder 10 kapsler og 1 inhalator)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til inhalation
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må kun bruges sammen med den vedlagte inhalator.
Kapslerne må ikke synkes.
Åbnes her

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/593/008	60 kapsler + 2 inhalatorer
EU/1/09/593/009	90 kapsler + 3 inhalatorer
EU/1/09/593/010	300 kapsler + 30 inhalatorer

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Onbrez Breezhaler 300

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**INDERSIDE AF LÅGET PÅ YDERKARTON TIL ENKELTPAKNING OG PÅ
DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING**

1. ANDET

Se indlægssedlen for tegninger og instruktion i brugen af Onbrez Breezhaler.

Startdato

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver i kapsler
Indacaterol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Kun til inhalation. Må ikke synkes.

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Onbrez Breezhaler 150 mikrogram inhalationspulver i kapsler **Onbrez Breezhaler 300 mikrogram inhalationspulver i kapsler** Indacaterolmaleat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Onbrez Breezhaler til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Onbrez Breezhaler
3. Sådan skal du tage Onbrez Breezhaler
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Virkning

Onbrez Breezhaler indeholder det aktive stof indacaterol, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes bronkodilatorer. Når stoffet inhaleres, afslappes musklerne i væggene i bronkierne (lungeres små luftpassager). Dette hjælper med at åbne luftvejene, hvilket gør det nemmere at trække vejret.

Anvendelse

Onbrez Breezhaler bruges til voksne, som lider af åndedrætsbesvær pga. en lungesygdom, som kaldes kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Det hjælper dig med at lette vejtrækningen og minimerer symptomerne på KOL.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ONBREZ BREEZHALER

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel.

Tag ikke Onbrez Breezhaler,

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for indacaterol, lactose eller gelatine.

Hvis dette gælder for dig, **skal du fortælle det til lægen og ikke tage Onbrez Breezhaler.** Hvis du tror, du er overfølsom, skal du spørge din læge til råds.

Vær ekstra forsigtig med at tage Onbrez Breezhaler

- hvis du har astma (hvis dette er tilfældet, må du ikke tage Onbrez Breezhaler).
- hvis du har hjerteproblemer.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har problemer med skjoldbruskkirtlen (tyrotoksikose).
- hvis du har diabetes.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), **skal du fortælle det til lægen, før du tager Onbrez Breezhaler.**

Onbrez Breezhaler **må ikke** gives til **børn eller unge under 18 år**.

Under behandling med Onbrez Breezhaler:

- **Stop med at tage medicinen og fortæl det øjeblikkeligt til din læge**, hvis du oplever trykken for brystet, hoste, hvæsen eller åndenød lige efter, du har taget medicinen. Dette kan være tegn på en tilstand kaldet bronkospasmer.
- **Fortæl det øjeblikkeligt til lægen**, hvis dine KOL-symptomer (stakåndethed, hvæsen, hoste) ikke forbedres eller bliver værre.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det især til lægen, hvis du tager:

- medicin mod åndedrætsbesvær, som svarer til Onbrez Breezhaler. Du kan have større risiko for at få bivirkninger.
- Medicin, som kaldes betablokkere, som bruges mod for højt blodtryk eller andre hjerteproblemer (fx propranolol), eller mod øjensygdommen kaldet grøn stær (glaukom) (fx timolol).
- medicin, som nedsætter mængden af kalium i blodet. Dette gælder:
 - steroider (fx prednisolon),
 - diuretika (vanddrivende tabletter), som bruges mod for højt blodtryk, såsom hydrochlorthiazid,
 - medicin mod åndedrætsbesvær, som fx theofyllin.

Brug af Onbrez Breezhaler sammen med mad og drikke

Du kan inhalere Onbrez Breezhaler på et hvilket som helst tidspunkt før eller efter indtagelse af mad og drikke.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, eller tror du er gravid, eller hvis du ammer, skal du fortælle det til din læge, inden du tager Onbrez Breezhaler. Du må ikke tage Onbrez Breezhaler, medmindre du har aftalt det med din læge.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Onbrez Breezhaler vil påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ONBREZ BREEZHALER

Tag altid Onbrez Breezhaler nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Så meget Onbrez Breezhaler skal du tage

- Den sædvanlige dosis er inhalation af indholdet af én kapsel dagligt. Din læge vil fortælle dig, om du skal tage kapslen med 150 mikrogram eller kapslen med 300 mikrogram. Det afhænger af din sygdoms tilstand, og hvordan du reagerer på behandlingen. Tag ikke mere, end din læge har fortalt dig.
- Tag din medicin på samme tidspunkt hver dag. Virkningen varer i 24 timer. Dette sikrer, at der altid er tilstrækkeligt med medicin i din krop til at hjælpe dig med at trække vejret nemmere i løbet af dagen og natten. Det hjælper dig også til at huske at tage medicinen.

Sådan skal du tage Onbrez Breezhaler

- Denne pakning indeholder en inhalator og kapsler (i blisterkort), som indeholder medicinen i form af et inhalationspulver. Onbrez Breezhaler-inhalatoren skal du bruge til at inhalere medicinen i kapslen.
- Brug kun kapslerne sammen med den vedlagte inhalator (Onbrez Breezhaler-inhalator). Kapslerne skal forblive i blisterkortet, indtil de skal bruges.
- Når du starter på en ny pakning, skal du bruge den nye Onbrez Breezhaler-inhalator, som er vedlagt pakningen.
- Smid hver inhalator ud efter 30 dages brug.
- Kapslerne må ikke synkes.
- **Læs brugsanvisningen sidst i denne indlægsseddel for at få yderligere oplysninger om, hvordan du bruger inhalatoren.**

Hvis du har taget for meget Onbrez Breezhaler

Hvis du har inhaleret for meget Onbrez Breezhaler, eller hvis en anden person bruger dine kapsler, skal du straks fortælle det til din læge eller henvende dig på den nærmeste skadestue. Vis dem pakningen med Onbrez Breezhaler. Lægebehandling kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage Onbrez Breezhaler

Hvis du glemmer at inhalere en dosis, skal du blot inhalere en dosis til sædvanlig tid næste dag. Du må ikke inhalere en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Så længe skal du fortsætte med Onbrez Breezhaler-behandling

- Fortsæt med Onbrez Breezhaler-behandlingen, så længe din læge siger, at du skal gøre det.
- KOL er en langtidssygdom, og du skal bruge Onbrez Breezhaler **hver dag** og ikke blot, når du har åndedrætsbesvær eller andre symptomer på KOL.

Hvis du har spørgsmål om, hvor lang tid du skal fortsætte din behandling med Onbrez Breezhaler, skal du tale med din læge eller apoteket.

4. BIVIRKNINGER

Onbrez Breezhaler kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger kan opstå med en bestemt hyppighed og defineres på følgende måde:

- meget almindelig: forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter
- almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter
- ikke almindelig: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter
- sjældent: forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter
- meget sjældent: forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter
- ikke kendt: kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl det øjeblikkeligt til din læge:

- hvis du får stærke brystsmertter eller uregelmæssig hjerterytme.
- hvis du får højt indhold af sukker i blodet (diabetes). Du føler dig træt, meget tørstig og sulten (uden at tage på i vægt) og har hyppigere vandladning end normalt.

Andre bivirkninger omfatter:

Almindelige bivirkninger

- følelse af trykken eller smerte i kinderne og panden (bihulebetændelse)
- løbende næse
- hoste
- ondt i halsen
- hovedpine
- forkølelseslignende symptomer. Du oplever muligvis alle eller de fleste af følgende symptomer: ondt i halsen, løbende næse, tilstoppet næse, nysen, hoste og hovedpine.
- muskelkrampe
- åndedrætsbesvær som ved bronkitis
- hævede hænder, ankler og fødder (ødem)

Ikke almindelige bivirkninger

- snurren/prikken eller følelsesløshed
- brystmerter

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Nogle patienter hoster engang imellem lige efter inhalation af medicinen. Hoste er et typisk symptom på KOL. Hvis du oplever hoste umiddelbart efter inhalation af medicinen, er der ikke grund til bekymring. Kontroller inhalatoren for at se, om kapslen er tom, og at du har taget hele dosis. Hvis kapslen er tom, er der ikke grund til bekymring. Hvis kapslen ikke er tom, skal du inhalere igen i henhold til brugsanvisningen.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Onbrez Breezhaler efter den udløbsdato, der står på pakning og blisterkort. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt og må først trykkes ud lige før brug.

Brug ikke Onbrez Breezhaler, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at have været åbnet.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Onbrez Breezhaler indeholder:

- Hver Onbrez Breezhaler 150 mikrogram kapsel indeholder 150 mikrogram indacaterol i form af indacaterolmaleat. Øvrige indholdsstoffer: lactose og gelatine.
- Hver Onbrez Breezhaler 300 mikrogram kapsel indeholder 300 mikrogram indacaterol i form af indacaterolmaleat. Øvrige indholdsstoffer: lactose og gelatine.

Udseende og pakningsstørrelser

Denne pakning indeholder en inhalator samt kapsler i blisterkort. Kapslerne er klare og farveløse og indeholder et hvidt pulver.

- Onbrez Breezhaler 150 mikrogram kapsler er klare og farveløse. De har påtrykt en **sort** produktkode "**IDL 150**" over en **sort** bjælke og påtrykt et **sort** virksomhedslogo (ℒ) under den **sorte** bjælke.
- Onbrez Breezhaler 300 mikrogram kapsler er klare og farveløse. De har påtrykt en **blå** produktkode "**IDL 300**" over en **blå** bjælke og påtrykt et **blåt** virksomhedslogo (ℒ) under den **blå** bjælke.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

Pakning med 10 kapsler (1 x 10 kapsler i blisterkort) og 1 inhalator.

Pakning med 30 kapsler (3 x 10 kapsler i blisterkort) og 1 inhalator.

Multipakning bestående af 2 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 3 pakninger (hver pakning indeholder 30 kapsler og 1 inhalator).

Multipakning bestående af 30 pakninger (hver pakning indeholder 10 kapsler og 1 inhalator).

Ikke alle pakningsstørrelser eller styrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Storbritannien

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Onbrez Breezhaler, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

BRUGSANVISNING TIL ONBREZ BREEZHALER-INHALATOR

Læs følgende brugsanvisning omhyggeligt for at lære, hvordan du bruger og rengør din Onbrez Breezhaler-inhalator.

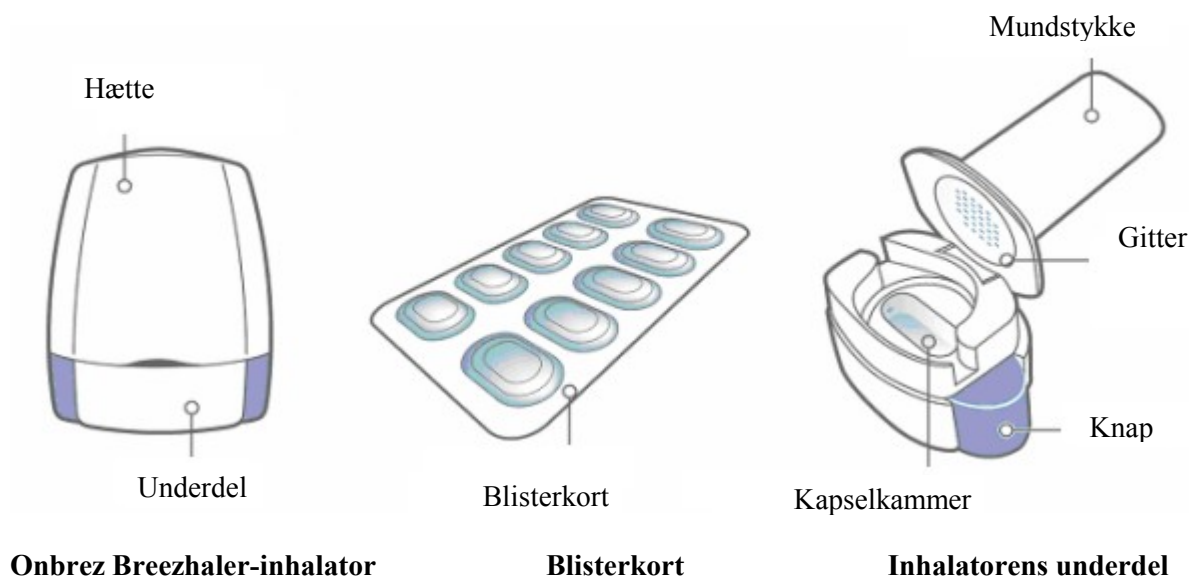
- **Brug kun den Onbrez Breezhaler-inhalator, som er vedlagt denne pakning.** Brug ikke Onbrez Breezhaler-kapsler sammen med andre inhalatorer, og brug ikke Onbrez Breezhaler-inhalatoren til at tage anden medicin i kapsler.
- Når du starter på en ny pakning, skal du bruge den nye Onbrez Breezhaler-inhalator, som medfølger pakningen.
- Smid hver inhalator ud efter 30 dages brug.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester og brugte inhalatorer.
- **Kapslerne må ikke synkes.** Pulveret i kapslerne skal inhaleres.

Din Onbrez Breezhaler-pakning:

Hver Onbrez Breezhaler-pakning indeholder:

- én Onbrez Breezhaler-inhalator
- et eller flere blisterkort med Onbrez Breezhaler-kapsler, som skal bruges i inhalatoren.

Onbrez Breezhaler-inhalatoren gør det muligt for dig at inhalere medicinen i en Onbrez Breezhaler-kapsel.



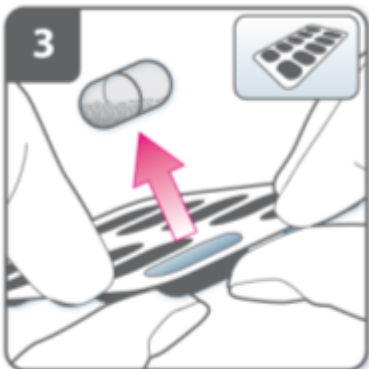
Sådan bruger du din inhalator



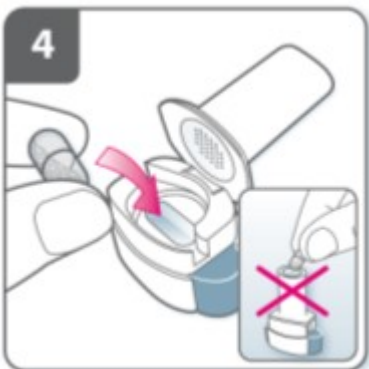
Fjern hættten.



Åbn inhalatoren:
Hold underdelen fast, og vip mundstykket. Dette åbner inhalatoren.



Forberedelse af en kapsel:
Lige inden brug trykkes en kapsel ud af blisterkortet med tørre hænder.

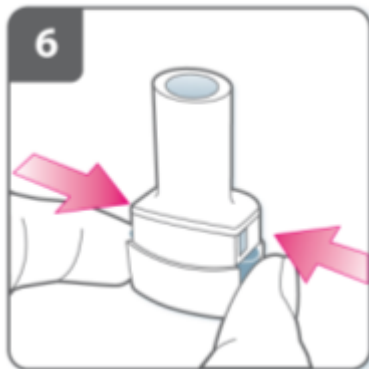


Ilæggelse af en kapsel:
Læg kapslen i kapselkammeret.

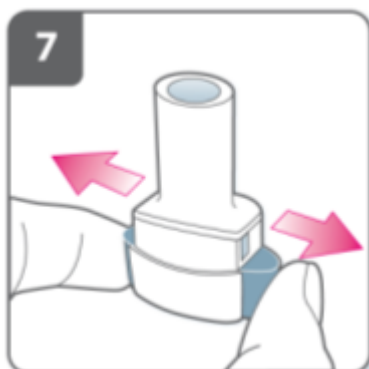
Læg aldrig en kapsel direkte i mundstykket.

**Luk inhalatoren:**

Luk inhalatoren, indtil der lyder et "klik".

**Perforering af kapslen:**

- Hold inhalatoren lodret med mundstykket opad.
- Perforer kapslen ved samtidigt at trykke begge sideknapper helt ind. **Gør det kun en enkelt gang.**
- Du skal høre et "klik", når kapslen perforeres.



Slip sideknapperne helt.

**Udånding:**

Inden mundstykket tages i munden, skal du tage en dyb udånding.

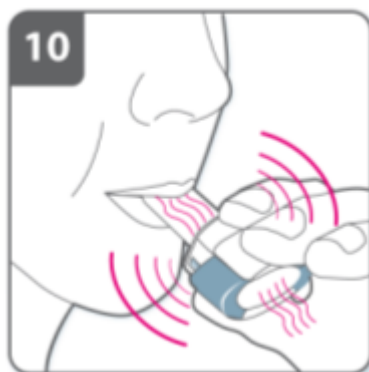
Du må ikke puste i mundstykket.



Inhaler medicinen:

Sådan indånder du medicinen dybt ned i luftvejene:

- Hold inhalatoren som vist på billedet. Sideknapperne skal vende mod højre og venstre. Tryk ikke på sideknapperne.
- Tag mundstykket i munden, og luk læberne tæt omkring det.
- Tag en hurtig, men rolig og så dyb indånding som muligt.



Bemærk:

Når du tager en indånding gennem inhalatoren, roterer kapslen rundt i kammeret, og du bør høre en snurrende lyd. I takt med, at medicinen når lungerne, vil du opleve en sødlig smag.

Yderligere oplysninger

Undertiden kan meget små stykker af kapslen passere gennem gitteret og ind i din mund. Hvis dette sker, kan du muligvis mærke de små stykker på tungen. Det er ikke farligt at sluge eller inhalere disse stykker. Risikoen for, at kapslen splintres, forøges, hvis kapslen ved et uheld perforeres mere end en enkelt gang (trin 6).

Hvis du ikke hører en snurrende lyd:

Kapslen kan muligvis sidde fast i kapselkammeret. Hvis dette sker:

- Åbn inhalatoren, og frigør forsigtigt kapslen ved at banke let på inhalatorens underdel. Tryk ikke sideknapperne ind.
- Inhaler medicinen igen ved at gentage trin 8 og 9.



Hold vejret:

Efter inhalation af medicinen:

- Hold vejret i mindst 5-10 sekunder eller så længe det er behageligt for dig, mens du tager inhalatoren ud af munden.
- Ånd herefter ud.
- Åbn inhalatoren for at kontrollere, om der er overskydende pulver i kapslen.

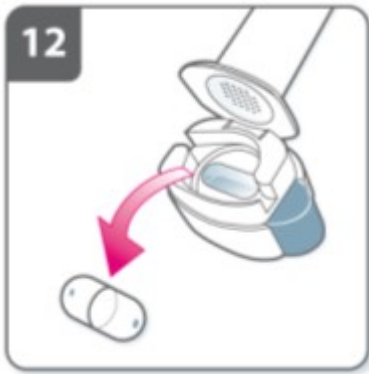
Hvis der er overskydende pulver i kapslen:

- Luk inhalatoren.
- Gentag trin 8, 9, 10 og 11.

De fleste kan tømme kapslen ved en eller to inhalationer.

Yderligere oplysninger

Nogle patienter kan en gang imellem hoste kortvarigt lige efter inhalation af medicinen. Hvis det sker, er der ikke grund til bekymring. Så længe kapslen er tom, har du fået en tilstrækkelig mængde af din medicin.



Når du har taget medicinen:

- Åbn mundstykket igen, og fjern den tomme kapsel ved at hælde den ud af kapselkammeret. Smid kapslen ud sammen med almindeligt husholdningsaffald.
- Luk inhalatoren, og sæt hættten på igen.

Kapslerne må ikke opbevares i Onbrez Breezhaler-inhalatoren.



Afkryds din daglige dosis:

På indersiden af pakningen findes en kalender, hvor du kan afkryds din daglige dosis. Sæt et kryds i feltet ud for dags dato, hvis det hjælper dig til at huske, hvornår det er tid til din næste dosis.

HUSK:

- **Onbrez Breezhaler-kapsler må ikke synkes.**
- **Brug kun den Onbrez Breezhaler-inhalatoren, som er vedlagt denne pakning.**
- Onbrez Breezhaler-kapsler skal altid opbevares i blisterkortet og må først trykkes ud lige før brug.
- Læg aldrig en Onbrez Breezhaler-kapsel direkte i mundstykket på Onbrez Breezhaler-inhalatoren.
- Tryk ikke sideknapperne ind mere end en enkelt gang.
- Pust aldrig ned i mundstykket på Onbrez Breezhaler-inhalatoren.
- Slip altid trykknapperne, inden du inhalerer.
- Vask aldrig Onbrez Breezhaler-inhalatoren med vand. Den skal holdes tør. Se "Rengøring af inhalatoren".
- Skil aldrig Onbrez Breezhaler-inhalatoren ad.
- Brug altid den nye Onbrez Breezhaler-inhalator, som er vedlagt din nye Onbrez Breezhaler-pakning. Smid hver inhalator ud efter 30 dages brug.
- Kapslerne må ikke opbevares i Onbrez Breezhaler-inhalatoren.
- Onbrez Breezhaler-inhalatoren og Onbrez Breezhaler-kapslerne skal altid opbevares på et tørt sted.

Rengøring af din inhalator

Rengør inhalatoren én gang om ugen.

- Tør mundstykket indvendigt og udvendigt med en ren, tør og fnugfri klud for at fjerne eventuelle pulverrester.
- Vask ikke din inhalator med vand. Den skal holdes tør.
- Skil aldrig inhalatoren ad.